

(19)日本国特許庁 (JP) (12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号
特開2002-128690
(P2002-128690A)
(49)公開日 平成14年5月9日(2002.5.9)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	FI	分類(参考)
A61K 38/00	101	A61P 29/00	4C084
A61P 29/00		35/00	
A61P 35/00		43/00	
43/00		A61K 37/02	
審査請求 未請求 請求項の数 2 OL (全 5 頁)			

(21)出願番号	特開2000-318464(P2000-318464)
(22)公開日	平成12年10月17日(2000.10.17)
(71)出願人	559152747 広島 俊成 東京都文京区向丘1-20-6-503 (72)発明者 広島 俊成 東京都文京区向丘1-20-6-503 (74)代理人 100668700 井野士 有賀 三幸 (外4名) Fターム(参考) 4C084 A02 A03 B44 D416 D425 M02 N405 ZB15Z ZB28Z ZC41Z ZC52

(54)【発明の名称】 アポトーシス誘導剤

(57)【要約】
【解決手段】 TNF-α及びIL-4を有効成分とするアポトーシス誘導剤。
【効果】 本発明のアポトーシス誘導剤は、TNF-α又はIL-4を単独で用いた場合に比べ、アポトーシス誘導効果が相乗的に増強され、副作用の少ない制癌剤、慢性関節リウマチ治療剤、自己免疫疾患治療剤、肝臓、肝硬変等の肝疾患治療剤等として使用できる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 TNF-α及びIL-4を有効成分とするアポトーシス誘導剤。
【請求項2】 慢性関節炎は慢性関節リウマチの予防・治療薬である請求項1記載のアポトーシス誘導剤。
【発明の詳細な説明】

【0001】
【発明の属する技術分野】 本発明はアポトーシス誘導剤に関するものである。
【0002】

【従来の技術】 アポトーシスはプログラムされた細胞死の一形態であり、古典的細胞死（ネクロシス）と対比されるものである。アポトーシスは生理上の種々の条件下に起こり、その形態学的特徴として、周囲の細胞との接触の欠乏、細胞質の凝縮化、エンドヌクレアーゼの活性化に関連したクロマチンの凝縮及び核崩壊、核の分断化、細胞表面の微絨毛の消失、細胞表面の平滑化（細胞面の水疱形成：membrane blebbing）及びエンドヌクレアーゼによるDNAの断片化が観察され、アポトーシス細胞の最終断片が免疫系による細胞により捕食される機構として知られている (Devall, E. and Wylie, A., R., Immunology Today, 7 (4), 115-119 (1986); Selence, 245, 301-305 (1989))。

【0003】 アポトーシスは正常な発生・分化に不可欠な生理的細胞死であり、正常な生体組織の細胞回転などにおいて種々の細胞に起こっているが、慢性腫瘍、白血球、増殖性皮膚疾患、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患等の疾患においては、アポトーシスが過剰に抑制されている。例えば、ワタナベフクナガらはMR L1 p r / 1 p r マウスにおいては、アポトーシスに關与する Fas 分子に異常があり、脾臓における自己反応性T細胞のネガティブセレクション（アポトーシス）機構がうまく作動せず、その結果自己免疫疾患が重症すると示唆している (Watanabe-Fukunaga, R., et al., Nature, 356, 314-317 (1992))。また、慢性肝炎が肝硬変、肝癌に移行していく過程では、アポトーシスは抑制状態にあり、これがサイトキニン（アポトーシスによる肝細胞の炎症に続く腫瘍化、肝硬変へと進展するものと考えられている。従って、斯かる疾患に關与する細胞のアポトーシスを誘導する物質は、当該疾患の予防・治療薬として有用である。

【0004】 従来、蛋白質合成阻害剤であるシクロヘキシミドやRNA合成阻害剤であるアクチノマイシンD、腫瘍死因子（以下、「TNF-α」という）やリンボキシン（LT）等のサイトカイン類にアポトーシスの誘導作用があることが報告され (Martin, S. J., et al., J. Immunol., 145, 1859-1867 (1990); Strelow, A., et al., J. Exp. Med., 192, 601-611 (2000))。また最近ではインターローキン4（以下、「IL-4」という）

に、ヒト単球や好酸球に対してアポトーシス誘導作用があることが報告されている (J. Immunol., 148 (6), 1812-1816 (1992); J. Allergy Clin. Immunol., 102 (6 Pt 1), 1013-1020 (1998))。

【0005】 しかし、これまでに知られている物質は、アポトーシス誘導活性や副作用の点から充分なものではなく、アポトーシス誘導活性が高く且つ安全性の高いアポトーシス誘導剤が求められていた。

【0006】
【発明が解決しようとする課題】 本発明は、有効性が高く且つ安全性の高いアポトーシス誘導剤を提供することを目指す。

【課題を解決するための手段】 本発明は、斯かる課題に鑑み、アポトーシス誘導活性を有する物質について鋭意研究した結果、TNF-αとIL-4を併用した場合に、未分化細胞や前駆体細胞に対してそれぞれが有するアポトーシス誘導効果が相乗的に増強され、アポトーシスの過剰抑制に伴う疾患の予防・治療薬として有用であることを見出し、本発明を完成した。

【0008】 すなわち、本発明は、TNF-α及びIL-4を有効成分とするアポトーシス誘導剤を提供するものである。

【発明の実施の形態】 本発明のアポトーシス誘導剤は、TNF-αとIL-4を有効成分とするものであるが、ここで、TNF-αとは、炎症を通して生体防御機構を中心に、抗腫瘍作用、破骨作用、細胞への脂質の取り込み阻害作用、インターロイキン-1やコロンチン-1の生産誘導作用等、多様な生物活性を示す分子量17kDaのポリペプチドであり、IL-4とは、広い範囲の免疫細胞刺激作用（B細胞の形質転換への分化、T細胞の分化増強）を中心に、抗腫瘍作用、I型アレルギー増強作用、抗炎症作用等を有するサイトカインの一種である。これらTNF-α及びIL-4には前述したようにアポトーシス誘導作用があることが報告されているが、TNF-αとIL-4を併用した場合に、該アポトーシス誘導効果が相乗的に増強されることは全く予測することができなかったことである。

【0010】 本発明のアポトーシス誘導剤に用いられるTNF-α及びIL-4としては、それぞれTNF-α及びIL-4としての活性を有する、天然型或いは遺伝子組換えにより産生された組換え体の何れもが含まれる。

【0011】 天然型のTNF-αは、例えば、センダイウイルス (Sendai Virus) 感染ヒトBリンパ球株 B A L L-1 などの既存の細胞株の培養上清より、アフィニティクロマトグラフィーやHPLCなどの既知方法に従って精製することにより得ることができ、遺伝子の組換えによって得られるTNF-αは、既知の遺伝子を用い

特開2002-128690

(5)

7

8

利、慢性膵臓リウマチ治療剤、自己免疫性膵炎治療剤、肝臓、肝硬変等の肝臓腫瘍治療剤等として使用できる。

10

20

20

20

20